

MINISTÈRE DE L'INDUSTRIE

P. V. n° 27.302

N° 1.476.560

SERVICE

Classif. internat. : C 07 d // A 01 n; A 61 k

de la PROPRIÉTÉ INDUSTRIELLE

**Thiazolylalcoyl-2 benzimidazoles et thiadiazolylalcoyl-2 benzimidazoles  $\alpha$ -halogénés ou  $\alpha$ -aminés.**

**CHIMETRON S.A.R.L. résidant en France (Seine).**

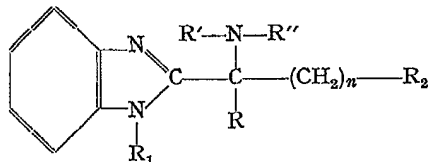
**Demandé le 5 août 1965, à 13<sup>h</sup> 15<sup>m</sup>, à Paris.**

**Délivré par arrêté du 6 mars 1967.**

**(Bulletin officiel de la Propriété industrielle, n° 15 du 14 avril 1967.)**

**(Brevet d'invention dont la délivrance a été ajournée en exécution de l'article 11, § 7, de la loi du 5 juillet 1844 modifiée par la loi du 7 avril 1902.)**

La présente invention vise les produits dérivés du benzimidazole appartenant à la formule générale ci-après :



Dans cette formule :

$n$  peut être compris entre 0 et 3 inclusivement;

$R$  représente un atome d'hydrogène ou un reste alcoyle, alcényle, aralcoyle, aralcényle ou aryle;

$R'$  et  $R''$  peuvent être semblables ou différents et représentent chacun un atome d'hydrogène ou un reste alcoyle, alcényle, aralcoyle, aralcényle, aryle ou cyclanyle; le groupe  $R'-N-R''$  peut aussi être remplacé par un hétérocycle azoté relié par son ou l'un de ses atomes d'azote;

$R_1$  représente un reste alcoyle, alcényle, aralcoyle, aralcényle ou aryle, ou un atome d'hydrogène;

$R_2$  représente un hétérocycle à cinq éléments dont un atome de soufre et un ou plusieurs atomes d'azote relié par l'un de ses atomes de carbone; cet hétérocycle porte, sur son ou ses autres atomes de carbone, un ou des atomes d'hydrogène et/ou un ou des restes alcoyle, alcényle, aralcoyle, aralcényle et/ou aryle.

Le noyau benzénique du benzimidazole porte un ou des atomes d'hydrogène et/ou un ou des halogènes et/ou un ou des groupes nitro et/ou un ou des restes alcoyle, alcényle, aralcoyle, aralcényle et/ou aryle reliés au noyau directement ou par l'intermédiaire d'un atome de soufre ou d'oxygène.

Sont également visés par l'invention les produits ci-dessus définis dans lesquels le groupe  $R'-N-R''$  est remplacé par un halogène.

Sont également visés par l'invention les sels formés entre les susdits produits et les acides minéraux ou organiques. Comme acides minéraux, il peut être cité, à titre d'exemples non limitatifs, les acides halohydriques, sulfurique, phosphorique, borique ou nitrique; comme acides organiques, on peut citer, également à titre d'exemples non limitatifs, les acides mono ou polycarboxyliques ou mono ou polysulfoniques; les acides organiques peuvent porter des fonctions annexes représentées par un ou des halogènes et/ou un ou des groupes hydroxy, alcoxy, nitro, amino, alcoylamino, et/ou acylamino.

Sont visés également par l'invention les sels formés entre les produits susdéfinis et les phénols ou les mercaptans.

L'invention vise en outre l'emploi non pharmaceutique des produits, à l'état de sels ou non, comme agents de lutte contre les organismes vivants nuisibles suivants :

Les helminthes parasites de l'animal et de l'homme;

Les champignons parasites de l'animal et de l'homme;

Les champignons parasites du bois et des plantes;

Les saprophytes et saprozoïtes en général;

Les virus pathogènes de l'animal et de l'homme;

Les virus pathogènes des végétaux;

Les bactéries pathogènes.

Les produits de l'invention peuvent être employés seuls ou réunis par deux ou plus; ils peuvent aussi être employés sous forme de compositions liquides, plastiques ou solides.

Une composition peut être constituée par un ou plusieurs produits de l'invention, soit seuls, soit en mélange avec un ou plusieurs produits inertes et/ou un ou des produits possédant une ou des activités similaires ou étrangères à celles faisant l'objet de l'invention.

Une composition liquide peut être, par exemple, une solution ou une suspension ou une dispersion dans l'eau ou dans un liquide approprié quelconque.

Une composition solide peut, par exemple, être présentée sous forme de poudre, de granules, de comprimés, d'agglomérés ou de doses contenant l'une ou l'autre de ces formes.

Une composition plastique peut, par exemple, être une solution ou une suspension ou une dispersion dans un corps plastique tel qu'une graisse plus ou moins compacte ou un liquide de viscosité élevée de façon à constituer, par exemple, un liniment, une pommade, une crème, un baume, un onguent ou un emplâtre.

Les compositions peuvent être employées, par exemple, pour des aspersions, arrosages, épandages, irrigations, lavages, nébulisations, vaporisations ou fumigations effectuées manuellement ou par des procédés instrumentaux motorisés ou non.

En thérapeutique interne, les compositions peuvent être employées en ingestions ou en injections ou suivant tout autre mode de pénétration.

A titre d'exemples non limitatifs, il peut être cité des compositions comme suit :

Un aliment ou un prémélange alimentaire contenant un ou des produits de l'invention, le tout étant destiné à l'alimentation des animaux domestiques en même temps qu'à la prévention chez ceux-ci des maladies infectieuses;

Un engrais composé ou non contenant un ou des produits de l'invention destinés à la désinfection du sol et au traitement ou à la protection des plantes par effet systématique.

Les composés  $\alpha$ -halogénés de l'invention sont préparés par l'action des agents d'halogénéation sur les benzimidazoles  $\alpha$ -hydroxylés convenablement substitués. Comme agents d'halogénéation, il peut être cité, par exemple, les acides halohydriques, en présence ou non d'un déshydratant, les halogénures de phosphore et les halogénures de thionyle; l'opération peut être réalisée dans un solvant ou support liquide inerte, l'agent d'halogénéation, utilisé en excès ou non, pouvant constituer tout ou partie du solvant ou support. La température ambiante peut convenir mais il est souvent utile de chauffer pour améliorer et/ou achever la réaction.

Les composés  $\alpha$ -aminés de l'invention sont préparés par l'action de l'ammoniac ou des amines ou des hétérocycles possédant un chaînon  $\text{—NH—}$  sur les benzimidazoles  $\alpha$ -halogénés convenablement substitués. La réaction est effectuée, de préférence, dans un liquide inerte servant de solvant ou de support comme, par exemple, les alcools, hydrocarbures, éthers-oxydes et/ou hétérocycles oxygénés; la température ambiante peut parfois suffire mais une température supérieure est généralement préférable comme, par exemple, celle du reflux du solvant ou support. La présence d'un accepteur d'acide, tel qu'une base minérale ou une amine tertiaire par exemple, favorise la réaction en fixant l'acide halohydrique formé; cet accepteur peut être

tout ou partie du solvant ou support et/ou être constitué par un excès de l'amine mise en réaction; l'opération peut être faite sous la pression atmosphérique ou sous une pression différente, une pression supérieure pouvant diminuer la durée de l'opération et/ou augmenter les rendements. En l'absence d'accepteur d'acide, le benzimidazole fonctionne comme tel et le produit formé est un halohydrate.

Les sels de l'invention peuvent être obtenus, notamment, à partir des produits de l'invention à l'état de bases libres par l'action d'un acide, d'un phénol ou d'un mercaptan.

Les bases libres peuvent être obtenues, notamment, à partir des sels de l'invention par l'action d'une base forte.

Quelques exemples de préparation sont donnés ci-après; ces exemples sont purement illustratifs et nullement limitatifs de l'invention :

**1<sup>o</sup> Méthyl-1 (thiazolyl-4)chlorométhyl-2 benzimidazole.** On traite 24,5 g (0,1 mole) de méthyl-1 (thiazolyl-4) hydroxyméthyl-2 benzimidazole dans 150 ml d'acétonitrile par 5,5 g (0,04 mole) de trichlorure de phosphore qu'on ajoute peu à peu en agitant et en refroidissant de façon à ne pas dépasser 30 °C; on maintient encore pendant une heure à température ambiante puis distille sous pression réduite le trichlorure de phosphore en excès et la majeure partie de l'acétonitrile; on verse alors le résidu dans le mélange constitué par 50 g de glace broyée et 200 ml d'eau; on sépare le produit par filtration;

**2<sup>o</sup> Méthyl-1 (thiazolyl-4)chlorométhyl-2 benzimidazole.** On chauffe 24,5 g (0,1 mole) de méthyl-1 (thiazolyl-4)hydroxyméthyl-2 benzimidazole dans 150 ml de chloroforme vers 25/30 °C puis introduit peu à peu, en agitant, 16,7 g (0,14 mole) de chlorure de thionyle sans dépasser 60 °C; on chauffe ensuite pendant une heure vers 60/65 °C puis distille sous pression réduite le chlorure de thionyle en excès puis le chloroforme; le résidu est lavé à l'eau froide;

**3<sup>o</sup> Méthyl-1 (thiazolyl-4)bromométhyl-2 benzimidazole.** On opère comme dans l'exemple 1 mais en utilisant 10,8 g (0,04 mole) de tribromure de phosphore;

**4<sup>o</sup> Benzyl-1 [chloro-1 (phényl-2 thiazolyl-4)-2 éthyl]-2 benzimidazole.** On opère comme dans les exemples 1 et 2 mais en utilisant 41,1 g (0,1 mole) de benzyl-1 [hydroxy-1 (phényl-2 thiazolyl-4)-2 éthyl]-2 benzimidazole;

**5<sup>o</sup> Phényl-1 [chloro-1 (thiadiazol-1,2,3 yl-4)-2 éthyl]-2 benzimidazole.** On opère comme dans les exemples 1 et 2 mais en utilisant 32,2 g (0,1 mole) de phényl-1 [hydroxy-1 (thiadiazolyl-1,2,3 yl-4)-2 éthyl]-2 benzimidazole;

**6<sup>o</sup> Méthyl-1 (diméthyl-4,5 thiazolyl-2)aminométhyl-2 benzimidazole.** On traite 29,2 g (0,1 mole) de méthyl-1 (diméthyl-4,5 thiazolyl-2)chlorométhyl-2 benzimidazole par 300 ml d'ammoniaque concentrée dans un autoclave qu'on chauffe doucement jusqu'à ce que la réaction, exothermique, soit amorcée, ce qui se produit entre 70 et 90 °C;

on coupe alors le chauffage et laisse la réaction se poursuivre par elle-même. Lorsque la température commence à descendre, on refroidit à l'ambiante, vide l'autoclave et effectue plusieurs extractions au chloroforme; les extraits réunis sont séchés sur carbonate de potassium et le chloroforme est éliminé par distillation sous pression réduite;

7° *Méthyl-1[N,N-diéthylamino-1-(thiazolyl-4)-2 éthyl]-2 benzimidazole*. On traite, en maintenant une bonne agitation, 27,8 grammes (0,1 mole) de méthyl-1[chloro-1 (thiazolyl-4)-2 éthyl]-2 benzimidazole dans 200 millilitres de méthyl-éthyl-cétone par 15 grammes (0,1 mole) d'iodure de sodium anhydre; on porte à reflux pendant une heure et filtre pour éliminer le chlorure de sodium formé. On ajoute 14,6 grammes (0,2 mole) de diéthylamine au filtrat et porte à reflux pendant huit heures; le solvant est éliminé par distillation sous pression réduite et le résidu est soumis à une extraction par l'éthanol bouillant; on filtre puis élimine l'éthanol sous pression réduite;

8° *Méthyl-1[N-pipéridino-1 (thiazolyl-4)-2 éthyl]-2 benzimidazole*. On opère comme dans l'exemple 7 mais en utilisant 17 grammes (0,2 mole) de pipéridine;

9° *Allyl-1[N,N-diéthylamino-1(isothiazolyl-4)-2 éthyl]-2 nitro-5 benzimidazole*. On opère comme dans l'exemple 7 mais en utilisant 39,3 grammes (0,1 mole) d'allyl-1[bromo-1 (isothiazolyl-4)-2 éthyl]-2 nitro-5 benzimidazole;

10° *Méthyl-1[N-morpholino-1 (thiazolyl-4)-2 éthyl]-2 benzimidazole*. On opère comme dans l'exemple 7 mais en utilisant 17,4 grammes (0,2 mole) de morpholine;

11° *[N,N-diéthylamino-2 (thiazolyl-4)-1 propyl-2]-2 dichloro-5,6 benzimidazole*. On opère comme dans l'exemple 7 mais en utilisant 39,1 grammes (0,1 mole) de [bromo-2 (thiazolyl-4)-1 propyl-2]-2 dichloro-5,6 benzimidazole.

#### RÉSUMÉ

L'invention concerne :

1° A titre de produits nouveaux, les benzimidazoles possédant les substitutions suivantes :

En position 1, un atome d'hydrogène ou un reste alcoyle, alcényle, aralcoyle, aralcényle, ou aryle;

En position 2, un radical hydrocarboné contenant un à quatre atomes de carbone en chaîne droite saturée portant en position alpha un reste alcoyle, alcényle, aralcoyle, aralcényle ou aryle et un halogène ou un groupe amino constitué par un atome d'azote appartenant à un hétérocycle ou portant un ou deux atomes d'hydrogène

ou l'un d'eux avec un reste alcoyle, alcényle, aralcoyle, aralcényle, aryle ou cyclanyle ou deux de ces restes semblables ou différents; le groupe hydrocarboné porte en bout de chaîne un hétérocycle à cinq éléments dont un atome de soufre et un ou plusieurs atomes d'azote relié à la chaîne par l'un de ses atomes de carbone; son ou ses autres atomes de carbone portent un ou des atomes d'hydrogène et/ou un ou des restes alcoyle, alcényle, aralcoyle, aralcényle et/ou aryle;

En position quelconque sur le noyau benzénique du benzimidazole, un ou des atomes d'hydrogène et/ou un ou des halogènes et/ou un ou des groupes nitro, et/ou un ou des restes alcoyle, alcényle, aralcoyle, aralcényle et/ou aryle reliés au noyau directement ou par l'intermédiaire d'un atome de soufre ou d'oxygène.

2° A titre de produits nouveaux, les sels formés entre les composés définis en 1° et les acides organiques ou minéraux, les phénols ou les mercaptans.

3° L'application non thérapeutique des produits définis en 1° et 2° comme agents de lutte contre les organismes vivants nuisibles ci-après :

Les helminthes parasites de l'animal et de l'homme;

Les champignons parasites de l'animal et de l'homme;

Les champignons parasites du bois et des plantes;

Les saprophytes et saprozoïtes en général;

Les virus pathogènes de l'animal et de l'homme;

Les virus pathogènes des végétaux;

Les bactéries pathogènes.

4° Les compositions liquides, plastiques ou solides contenant un ou des produits de l'invention et destinées aux applications ci-dessus.

5° La fabrication des produits par l'action des agents d'halogénéation sur les benzimidazoles o-hydroxylés convenablement substitués.

6° La fabrication des produits par l'action de l'ammoniac, des amines ou des hétérocycles possédant un chaînon —NH— sur les benzimidazoles o-halogénés convenablement substitués.

7° La fabrication des sels définis en 2° par l'action des acides, des phénols ou des mercaptans sur les produits définis en 1°.

8° La fabrication des bases définies en 1° par l'action des bases fortes sur les sels défini en 2°.

CHIMETRON S.A.R.L.

avenue de Friedland, 16. Paris (VIII<sup>e</sup>)